Lymphomes du sujet âgé

Près de la moitié des lymphomes surviennent chez des patients de plus de 60 ans et cette proportion va aller en augmentant du fait de la progression de l'incidence des lymphomes et du vieillissement de la population des pays développés. Cependant, il ne semble pas que les lymphomes des sujets âgés soient différents de ceux des sujets jeunes. Il est donc légitime d'envisager chaque fois que possible d'appliquer le traitement standard. Mais, si certains patients semblent pouvoir être pris en charge de façon normale, d'autres sont exposés à un risque accru de toxicité et même de décès toxique qui doit conduire à des précautions particulières. Il reste beaucoup à faire pour détecter ces patients fragiles, afin d'adapter leur traitement et les conditions de leur prise en charge. La place d'une évaluation spécifique inspirée des approches de gériatrie est probable, mais il reste beaucoup à faire pour évaluer son intérêt dans le contexte particulier de l'onco-hématologie.

Pierre Soubeyran

Service d'hématologie
Institut Bergonié
33076 Bordeaux Cedex
Mél : soubeyran_p@bergonie.org

La prise en charge des patients âgés atteints de cancer reste très empirique. Pourtant, la situation actuelle doit nous conduire à renforcer notre intérêt pour ces situations difficiles : le nombre de sujets âgés va augmenter du fait du vieillissement de la population des pays développés, et en partie de l'augmentation de l'espérance de vie, alors que l'on connaît l'augmentation de l'incidence des cancers avec l'âge. Il devient donc de plus en plus nécessaire et urgent de concentrer nos efforts sur cette population fortement consommatrice de soins.

Pourtant, le manque d'intérêt pour les problèmes spécifiques des personnes âgées atteintes de cancer persiste, l'âge chronologique étant un des facteurs importants connus d'exclusion des essais thérapeutiques, alors qu'il est maintenant démontré que les patients sont mieux traités et ont des chances de survie supérieures lorsqu'ils participent à des essais thérapeutiques. De multiples raisons, parmi lesquelles une sous-évaluation de l'espérance de vie et du pronostic de ces patients, une méconnaissance des traitements disponibles, des concessions médicales ou familiales mais aussi le manque de données publiées conduisent à une prise en charge empirique.

De nombreux facteurs contribuent à une prise en charge difficile (tableau I). Pourtant, des sujets âgés « jeunes » existent et doivent être traités de façon curative avec le traitement standard. Par contre, se présentant parfois en bon état général et autonomes, il existe aussi des sujets âgés dits fragiles tels qu'ils ont été définis depuis longtemps en gériatrie (tableau II).[1] Ces patients sont par-

Tableau I

Facteurs contribuant à une prise en charge difficile

- Éléments psychosociaux
  - difficulté des transports
  - isolement familial
  - refus du traitement par le patient ou la famille
- Contexte mental (altération des fonctions supérieures, de la mémoire)
- Contexte dépressif

- Crainte fondée de complications excessives
- Vieillissement cardiovasculaire, rénal, osseux, du système nerveux
- Maladies associées, justifiant des traitements médicamenteux multiples
- Pharmacologie différente des médicaments chez les sujets âgés
- Réactivité moindre des patients en cas de problème

- Espérance de vie moindre
- Part donnée plus importante à la qualité par rapport à la quantité de vie

TABLEAU II

Critères de fragilité

Âge supérieur à 85 ans
Au moins un syndrome gériatrique – troubles de la marche – incontinence – confusion mentale ou démence – dénutrition
Comorbidité supérieure à 3
Diminution d'au moins une des activités de la vie quotidienne (*Activities in daily living*-ADL)

ticulièrement exposés à un risque de toxicité éventuellement létale.

Quand considère-t-on un sujet âgé ?

Il est bien difficile de définir un seuil alors que la réalité est sans doute plutôt une continuité. Il n'y a pas réellement d'âge seuil à partir duquel on devient vieux, la réalité dépendant du point de vue que l'on adopte : celui du médecin (espérance de vie, risques de toxicité, chances de guérison, choix des traitements) ou celui du patient (activités sociales, familiales, voire professionnelles). Il est intéressant de noter les résultats d'une série récente où l'index d'autonomie prédit le risque de décès toxique alors qu'on ne note pas d'influence de l'âge chronologique.[2] Il est donc légitime de ne pas utiliser strictement l'âge chronologique mais de plutôt favoriser la notion d'âge physiologique.

Cependant, pour des raisons pratiques, on est souvent amené à choisir un seuil à partir duquel des explorations supplémentaires doivent être envisagées. L'âge de 60 ans est souvent choisi du fait de sa valeur pronostique[3] et parce que c'est celui à partir duquel on commence à trouver des patients ne pouvant recevoir le traitement standard. La notion de sujet âgé est cependant généralement définie entre 65 et 75 ans, souvent 70, car c'est à partir de cet âge que la proportion de sujets physiologiquement âgés devient significativement importante.

Caractéristiques des lymphomes des sujets âgés

On ne peut a priori retenir la notion de lymphomes différents chez les patients jeunes ou âgés, même si on note une plus grande proportion de lymphomes diffus à grandes cellules B et un nombre moins important de lymphomes folliculaires.[4,5] Les patients ont un moins bon index d'autonomie[4] alors qu'il ne semble pas que les tumeurs se présentent à un stade plus avancé,[4,5] contrairement à ce qui a été décrit pour d'autres tumeurs. Comme pour les sujets jeunes, surtout pour les lymphomes diffus à grandes cellules B mais aussi pour les autres types, l'index pronostique international est utilisé, généralement sous une forme simplifiée adapté à l'âge [stade d'Ann Arbor, index d'autonomie et lactico-déshydrogénase sérique (LDH)].[3]

Spécificités des lymphomes chroniques

On ne retiendra que peu de spécificités des lymphomes chroniques dans la mesure où les traitements proposés sont le plus souvent peu toxiques et que la stratégie thérapeutique est souvent palliative. Dans une forme localisée – situation la moins fréquente, concernant essentiellement les lymphomes folliculaires et les lymphomes de la zone marginale extraganglionnaires – une radiothérapie pourra être proposée, voire une abstention thérapeutique avec surveillance en l'absence de résidu après la biopsie diagnostique. Dans les formes disséminées, il n'y a pas de possibilité de guérison avec les traitements actuellement disponibles et on s'orientera, en dehors des essais thérapeutiques, soit vers une abstention thérapeutique avec surveillance chez les patients asymptomatiques, soit vers un traitement peu agressif type monochimiothérapie orale prolongée par agent alkylant ou polychimiothérapie type CVP (cyclophosphamide, vincristine, prednisone)[6] chez les patients qui ont des symptômes. On peut discuter dans les formes de forte masse tumorale de l'utilisation de traitements plus agressifs type CHVP (cyclophosphamide adriamycine VM 26 prednisone)-interféron α.[7]

D'une façon générale, il convient d'être prudent avec les médicaments de chimiothérapie chez le sujet âgé (vincristine et complications neurologiques, fludarabine et risque de toxicité majoré par la dégradation de la fonction rénale, anthracyclines et toxicité cardiaque notamment). Par contre, on retient l'intérêt potentiel de l'anticorps monoclonal anti-CD20, rituximab, pour le traitement des lymphomes B CD20+ compte tenu de son profil de tolérance favorable.

Peu d'essais randomisés sont disponibles dans ce cadre et un seul est spécifiquement dédié aux sujets âgés.[8]

Spécificités des lymphomes agressifs

La situation est sensiblement différente pour les lymphomes agressifs dans la mesure où des traitements curatifs sont disponibles. Du fait de chances de guérison conséquentes, en particulier grâce à la chimiothérapie, le patient et le médecin sont pris entre, d'une part la nécessité d'appliquer un traitement standard efficace, potentiellement curatif, de type CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone), et d'autre part les toxicités et la surmortalité attendues. C'est dans cette catégorie que les attitudes empiriques peuvent être les plus dommageables au patient.

Certains groupes ont proposé une réduction systématique des doses de chimiothérapie, sur le seul argument de l'âge chronologique. Dans tous les cas, ces attitudes se sont soldées par une diminution des taux de guérison.[9,10] Cette approche est pourtant largement appliquée en pratique.[4,11]

Toutefois, des études rétrospectives réalisées à partir d'essais thérapeutiques démontrent qu'il existe parmi les patients de plus de 65 ou 70 ans un groupe susceptible d'être traité de façon optimale sans risque majoré.[12,13] Ces patients doivent être traités avec les mêmes objectifs que les sujets jeunes,[11] même si certaines précautions doivent être prises pour limiter les risques toxiques.

Cependant, ces conclusions doivent être modérées par les résultats d'essais randomisés récents (tableau III) qui ont observé un risque de décès toxique

TABLEAU III

Essais randomisés dans les lymphomes agressifs des sujets âgés

	Sonneveld 1995	Zinzani 1997	Bastion 1997	Tirelli 1998	Coiffier 2002
Nombre*	72/76	72/77	233/220	60/60	197/202
Âge (années)	+ de 59	+ de 60	+ de 69	+ de 69	+ de 60
Conditions de vie	0-3	0-2		0-3	0-2
Taux rémission complète* (%)	49/31	58/60	47/32	45/27	63/75
Survie sans progression* (3 ans) (%)	17/13	72/76	25/20	39/20	39/59**
Survie globale* (3 ans) (%)	42/26	62/64	36/27	48/30	57/70**

**Le premier chiffre représente le bras A (Sonneveld, CHOP ; Zinzani, VNCOP-B ; Bastion, CTVP ; Tirelli, CHOP, Coiffier, CHOP), le second chiffre le bras B (Sonneveld, CNOP ; Zinzani, VNCOP-B + G-CSF ; Bastion, CVP ; Tirelli, VMP, Coiffier, CHOP-R).*

***résultats à 2 ans.*

CHOP : cyclophosphamide, vincristine, doxorubicine et prednisone ; CNOP : cyclophosphamide, vincristine, mitoxantrone et prednisone ; VNCOP-B : cyclophosphamide, vincristine, mitoxantrone, bléomycine, étoposide et prednisone ; VMP : étoposide, mitoxantrone, prednimustine ; CHOP-R : CHOP avec rituximab ; CVP : cyclophosphamide, vincristine et prednisone ; G-CSF : granulocyte colony stimulating factor.

élevé avec des chimiothérapies standard, pouvant atteindre 15 %.[14,15]

Cinq essais randomisés de phase III ont été à ce jour publiés dans les lymphomes diffus à grandes cellules B des sujets âgés.[14,18] Ces quelques essais n'utilisent généralement pas de stratégie spécifique aux sujets âgés, à l'exclusion de l'étude de l'EORTC[16] dans laquelle les règles d'administration sont innovantes (réduction de dose initiale en cas d'index d'autonomie bas, réduction systématique de dose en cas de toxicité grave observée, sans retour ultérieur au palier initial) et de l'essai italien où les facteurs de croissance hématopoïétiques sont utilisés.[17] Des taux de décès toxiques faibles ont été observés dans ces 2 essais. À terme, les conclusions essentielles peuvent être résumées aux faits suivants : le CHOP reste le traitement standard chez les sujets âgés mais est, hors précautions spécifiques, associé à un risque élevé de décès toxique et de toxicité. Cette notion pourrait cependant être remise en question par les résultats récents de l'essai du GELA (Groupe d'étude des lymphomes de l'adulte) montrant la supériorité de l'association CHOP-rituximab,[18] qui pourrait bien devenir le futur traitement standard si l'essai américain en cours confirmait ce résultat. Tout patient en bon état général, avec des fonctions rénale, hématologique et hépatique satisfaisantes et ne présentant pas de comorbidité limitante doit donc recevoir un traitement de type CHOP. C'est dans ces cas que l'utilisation de facteurs de croissance hématopoïétiques type G-CSF (*granulocyte colony stimulating factor*) prend tout son intérêt pour à la fois limiter la toxicité hématologique mais aussi pour essayer de maintenir autant que possible l'intensité de dose.

À l'opposé de ces résultats, provenant essentiellement des essais prospectifs, quasiment aucune donnée précise n'est disponible concernant l'attitude à envisager chez les patients dont l'état clinique est précaire (*frail elderly*), et la plupart d'entre eux ne pouvant recevoir de traitement avec anthracyclines,[19] aucun traitement standard, éprouvé en termes d'efficacité, de toxicité et de qualité de vie n'est établi. On inclura dans ce groupe tous les patients ayant une contre-indication aux anthracyclines, qu'elle soit cardiologique, liée à un état général trop dégradé ou à des comorbidités. Le nombre de ces cas est probablement plus important qu'on ne croie,[20] ces patients étant le plus souvent traités hors des centres de référence. Dans ces cas, la variété des situations et l'absence d'étude prospective ne permettent pas de définir un traitement standard, même s'il paraît raisonnable de proposer une association de type COP (cyclophosphamide, vincristine, prednisone). C'est chez ces patients que des traitements de support de type érythropoïétine démontrent tout leur intérêt, même si ce dernier traitement doit également être discuté pour les autres patients.

Voies de recherche

Il n'est pas possible de progresser dans la prise en charge des sujets âgés sans accepter de passer par la réalisation d'essais thérapeutiques spécifiques. Il est certainement nécessaire aussi de mieux prédire les risques : toxicités graves, perte d'autonomie, décès toxiques. Certains travaux ouvrent la voie en ce sens.[21,22] Il apparaît, de plus, important d'y adjoindre l'évaluation des dimensions utiles : survie globale, qualité de vie, toxicité et autonomie. Cette démarche évaluative, initiale et ultérieure (pendant le traitement en particulier), pourra s'inspirer de l'expérience des gériatres, que ce soit pour l'évaluation des comorbidités (échelles de Charlson et CIRS-G[23]) ou pour apprécier les capacités des patients, leur état moral et leur autonomie.[24] Ces outils doivent néanmoins être évalués dans le contexte particulier de l'onco-hématologie, sans doute pour en alléger l'utilisation actuellement très coûteuse en temps. On peut attendre de cette évaluation qu'elle aide à mieux prévenir les complications possibles et leurs conséquences. ■

Summary

Lymphomas in the elderly

Pierre Soubeyran

About 50% of lymphomas occur in patients older than 60 and this proportion will probably increase in the future because of increasing lymphoma incidence and population ageing in developed countries. Most of the characteristics of lymphomas occurring in the elderly do not differ from that of their younger counterpart and standard treatment should be applied whenever possible. However, a significant proportion of these patients, which remains difficult to detect, is exposed to a high risk of toxicity. Further studies should lead to better designate this population. Among possible tools, comprehensive geriatric assessment can be valuable although it remains necessary to adapt it to the onco-hematology context.

Rev Prat 2002 ; 52 : 978-81

Références

1. Winograd CH, Gerety MB, Chung M, Goldstein MK, Dominguez F Jr, Vallone R. Screening for frailty: criteria and predictors of outcomes. J Am Geriatr Soc 1991 ; 39 : 778-84.
2. Gomez H, Hidalgo M, Casanova L *et al.* Risk factors for treatment-related death in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Results of a multivariate analysis. J Clin Oncol 1998 ; 16 : 2065-9.
3. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 1993 ; 329 : 987-94.
4. Maartense E, Hermans J, Kluinnelemans JC *et al.* Elderly patients with non-Hodgkin's lymphoma: Population- based results in the Netherlands. Ann Oncol 1998 ; 9 : 1219-27.
5. D'Amore F, Brincker H, Christensen BE *et al.* Non-Hodgkin's lymphoma in the elderly. A study of 602 patients aged 70 or older from a Danish population-based registry. The Danish LYEO-Study Group. Ann Oncol 1992 ; 3 : 379-86.
6. Soubeyran P, Debled M, Tchen N *et al.* Follicular lymphomas- a review of treatment modalities. Crit Rev Oncol Hematol 2000 ; 35 : 13-32.
7. Solal-Celigny P, Lepage E, Brousse N *et al.* Recombinant interferon α-2b combined with a regimen containing doxorubicin in patients with advanced follicular lymphoma. Groupe d'étude des lymphomes de l'adulte. N Engl J Med 1993 ; 329 : 1608-14.
8. Coiffier B, Neidhardtberard EM, Tilly H *et al.* Fludarabine alone compared to CHVP plus interferon in elderly patients with follicular lymphoma and adverse prognostic parameters: A GELA study. Ann Oncol 1999 ; 10 : 1191-7.
9. Dixon DO, Neilan B, Jones SE *et al.* Effect of age on therapeutic outcome in advanced diffuse histiocytic lymphoma: the Southwest Oncology Group experience. J Clin Oncol 1986 ; 4 : 295-305.
10. O'Connell MJ, Earle JD, Harrington DP, Johnson GJ, Glick JH. Initial chemotherapy doses for elderly patients with malignant lymphoma [letter]. J Clin Oncol 1986 ; 4 : 1418.
11. Turner NJ, Haward RA, Mulley GP, Selby PJ. Cancer in old age is it inadequately investigated and treated? BMJ 1999 ; 319 : 309-12.
12. Begg C, Cohen J, Ellerton J. Are the elderly predisposed to toxicity from cancer chemotherapy. Cancer Clin Trials 1980 ; 3 : 369-74.
13. Giovanazzi-Bannon S, Rademaker A, Lai G, Bensson AB 3rd. Treatment tolerance of elderly cancer patients entered onto phase II clinical trials: an Illinois Cancer Center study. J Clin Oncol 1994 ; 12 : 2447-52.
14. Bastion YB, Blay JY, Divine M *et al.* Elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Disease presentation, response to treatment, and survival. A groupe d'Étude des Lymphomes de l'Adulte study on 453 patients older than 69 years. J Clin Oncol 1997 ; 15 : 2945-53.
15. Sonneveld P, van der Lelie H, Nieuwenhuis K *et al.* Phase III study of doxorubicin (CHOP) compared with mitoxantrone (CNOP) in elderly patients with intermediate/high risk non- hodgkin's lymphoma. Blood 1994 ; 84 : 384a.
16. Tirelli U, Errante D, Vanglabbeke M *et al.* CHOP is the standard regimen in patients $\geqslant$ 70 years of age with intermediate-grade and high-grade non-Hodgkin's lymphoma: Results of a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Study Group. J Clin Oncol 1998 ; 16 : 27-34.
17. Zinzani PL, Pavone E, Storti S *et al.* Randomized trial with or without granulocyte colony-stimulating factor as adjunct to induction VNCOP-B treatment of elderly high-grade non-Hodgkin's lymphoma. Blood 1997 ; 89 : 3974-9.
18. Coiffier B, Lepage E, Briere J *et al.* CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. N Engl J Med 2002 ; 346 : 235-42.
19. Hoerni B, Sotto JJ, Eghbali H, Sotto MF, Hoerni-Simon G, Pegourie B. Non-Hodgkin's malignant lymphomas in patients older than 80. 70 cases. Cancer 1988 ; 61 : 2057-9.
20. Soubeyran P, Eghbali H, Cany L *et al.* Intermediate and high-grade non-hodgkin's lymphomas in the elderly. Prospective registration study in a regional lymphoma network. Blood 1999 ; 94 : 524a.
21. Blay JY, Chauvin F, Lecesne A *et al.* Early lymphopenia after cytotoxic chemotherapy as a risk factor for febrile neutropenia. J Clin Oncol 1996 ; 14 : 636-43.
22. Ray-Coquard I, Ghesquiere H, Bachelot T *et al.* Identification of patients at risk for early death after conventional chemotherapy in solid tumours and lymphomas. Br J Cancer 2001 ; 85 : 816-22.
23. Extermann M, Overcash J, Lyman GH, Parr J, Balducci L. Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. J Clin Oncol 1998 ; 16 : 1582-7.
24. Monfardini S, Balducci L. A comprehensive geriatric assessment (CGA) is necessary for the study and the management of cancer in the elderly. Eur J Cancer 1999 ; 35 : 1771-2.